

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/075005 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 31/02**, (71) Anmelder (*nur für US*): **HEUBLEIN, Eva** [—/DE]; Albrechtstrasse 2, 30627 Hannover (DE). **HEUBLEIN, Al-Nora** (Erbin des verstorbenen Erfinders) [—/DE]; Albrechtstrasse 2, 30627 Hannover (DE). **HEUBLEIN, Christoph** (Erbe des verstorbenen Erfinders) [—/DE]; Albrechtstrasse 2, 30627 Hannover (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2005/001167**

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Februar 2005 (04.02.2005)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch** (72) Erfinder: **HEUBLEIN, Bernd** (verstorben).

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch** (72) Erfinder: und

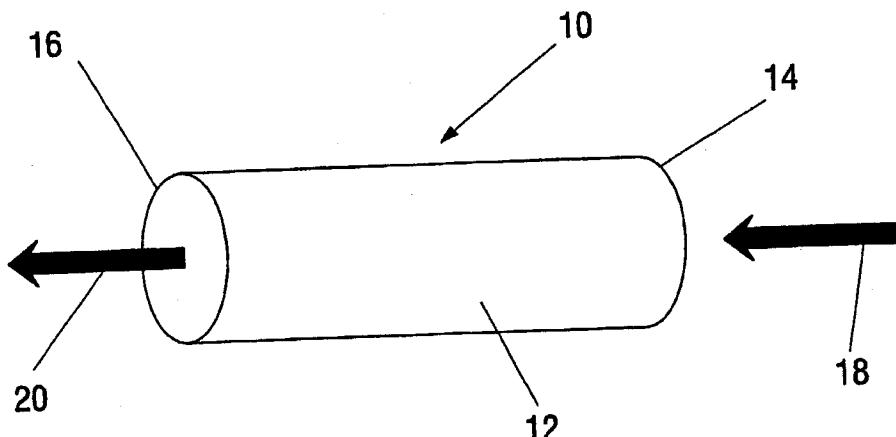
(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 006 745.7 6. Februar 2004 (06.02.2004) DE
10 2004 029 611.1 9. Juni 2004 (09.06.2004) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **RESTATE PATENT AG [CH/CH]**; Mühlegasse 18, CH-6340 Baar/Zug (CH). (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **FLACH, Erhard** [DE/DE]; Krusauer Strasse 20a, 12305 Berlin (DE). **GEISTERT, Wolfgang** [DE/DE]; In den Kapellmatten 22, 79618 Rheinfelden (DE). **KOLBERG, Gernot** [DE/DE]; Karl-Marx-Strasse 37, 12043 Berlin (DE). **HARDER, Claus** [DE/DE]; Memelstrasse 7, 91080 Uttenreuth (DE). **ROHDE, Roland** [DE/DE]; Flaatmoor 4, 31303 Burgdorf

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: IMPLANT FOR RELEASING AN ACTIVE SUBSTANCE INTO A VESSEL THROUGH WHICH A BODY MEDIUM FLOWS

(54) Bezeichnung: IMPLANTAT ZUR FREISETZUNG EINES WIRKSTOFFS IN EIN VON EINEM KÖRPERMEDIUM DURCHSTRÖMTES GEFÄß



WO 2005/075005 A1

(57) Abstract: The aim of the invention is to provide an implant for releasing an active substance into a vessel through which a body medium flows. This aim is achieved by the inventive implant for releasing an active substance into a vessel through which a body medium flows. Said implant comprises a base that consists of a biodegradable material as the carrier of the active substance to be released. The body medium flows around said base on the inside and/or outside thereof.

(57) Zusammenfassung: Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Implantat für die Freisetzung eines Wirkstoffs in einem von einem Körpermedium durchströmten Gefäß bereitzustellen. Die Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß gelöst, bei dem das Implantat einen Grundkörper umfasst, der aus einem biodegradierbarem Material als Träger des freizusetzenden Wirkstoffs besteht und der von dem Körpermedium innen und/oder außen umströmt wird.



(DE). MÜLLER, Heinz [DE/DE]; Platenstrasse 9, 91054 Erlangen (DE).

(74) Anwalt: EISENFÜHR, SPEISER & PARTNER; Anna-Louisa-Karsch-Str. 2, 10178 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Berlin, 4. Februar 2005
Unser Zeichen: RB 1019-03WO JAN/kli
Durchwahl: 030/841 887 0

Anmelder/Inhaber: RESTATE PATENT AG
Amtsaktenzeichen: Neuanmeldung

Restate Patent AG
Mühlegasse 18, CH-6340 Baar/Zug

Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in ein von einem Körpermedium
durchströmtes Gefäß

Die Erfindung betrifft ein Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in ein
von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß sowie Verwendungen ei-
nes derartigen Implantats.

5 Seit Jahrtausenden versucht der Mensch durch gezielte Verabreichung
pharmazeutisch wirksamer Substanzen den Heilungsverlaufes pathologi-
scher Vorgänge und Zustände zu beschleunigen bzw. die mit der Krankheit
verbundene Symptomatik zu mindern. Neben der Auswahl und Suche nach
geeigneten Wirkstoffen, liegt ein Problem darin, den Wirkstoff an dem ge-
10 wünschten Behandlungsort zur Verfügung zu stellen. Um die häufig mit der
Verabreichung einhergehenden Nebenwirkungen gering zu halten, sollte
die Freisetzung des Wirkstoffs möglichst nur auf den Ort der Behandlung
beschränkt sein. Weiterhin ist es zur Optimierung der Wirkung oftmals not-
wendig eine Dosierung möglichst genau einzuhalten, d. h. die Wirkstoff-
15 konzentration über einen vorgebbaren Zeitraum am Behandlungsort in be-
stimmten Bereichsgrenzen zu halten. Herkömmlicherweise werden Wirk-
stoffe oral, subkutan, intravenös oder rektal appliziert. Gerade bei lokalen

stimmten Bereichsgrenzen zu halten. Herkömmlicherweise werden Wirkstoffe oral, subkutan, intravenös oder rektal appliziert. Gerade bei lokalen Erkrankungen, wie z. B. Tumoren, führt die konventionelle systemische Medikamentengabe zu erheblichen Komplikationen.

5

Seit einigen Jahren bestehen daher vermehrt Bestrebungen, den Wirkstoff gezielter in den Körper des zu behandelnden Patienten einzubringen. Für eine lediglich lokale Behandlung von einem Implantat aus, d.h. Elution eines Wirkstoffes im wesentlichen nur in das das Implantat unmittelbar umgebende Gewebe, hat sich der Begriff 'Local Drug Delivery' (LDD) etabliert. Der Behandlungsort, an dem der Wirkstoff seine pharmakologische Wirkung entfalten soll, grenzt demnach unmittelbar an den Implantationsort.

10

Ein wichtiger Anwendungsbereich für LDD-Systeme liegt beispielsweise in der Verbesserung der Biokompatibilität von Permanentimplantaten, wie Stents, Herzschrittmachern oder orthopädischen Prothesen. Hier sollen insbesondere die durch Anwesenheit des Implantats und durch die Implantation verursachten Komplikationen gemindert bzw. vermieden werden.

15

Eine von LDD-Systemen im vorgenannten Sinne abweichende Wirkstoffdarreichung - der auch die vorliegende Erfindung zuzuordnen ist - liegt der Gedanke zugrunde, Implantationsort und Behandlungsort räumlich stärker voneinander zu trennen. Mit anderen Worten, der am Implantat freigesetzte Wirkstoff soll nicht unmittelbar (lokal) wirken, sondern nach Transport im Körper erst in einer davon räumlich entfernt liegenden Gewebsregion seine Wirkung entfalten. Für diese Art der regionalen Wirkstoffdarreichung wird im folgenden der Begriff 'Regional Drug Delivery' - oder kurz RDD - verwendet.

20

Bei bestimmten Krankheitsbildern, z.B. lokal begrenzten Tumoren, bietet sich eine Wirkstoffdarreichung über das vaskuläre System des zu behandelnden Gewebes an. Dazu ist es notwendig, das Implantat in ein dem Be-

handlungsort vorgelagertes Gefäß einzubringen. Ein Ansatz beim Stand der Technik besteht beispielsweise darin, eine polymere Matrix, die den Wirkstoff enthält, in das Gefäß zu injizieren. Die Matrix ist dabei derart beschaffen, dass sie sich unmittelbar nach Injektion zu einem zähen Film wandelt, der an den Gefäßwänden haftet. Dieser den Wirkstoff enthaltende Film zersetzt sich allmählich, wobei der Wirkstoff freigesetzt wird. Es ist allerdings in der Praxis sehr schwierig, eine derart punktgenaue Injektion in das betreffende Gefäß zu erreichen. Weiterhin kommt es in jedem Fall zu einer Verletzung der Gefäßwand, was zum Beispiel durch Thrombusbildung zu weiteren Komplikationen führen kann. Schließlich hängt eine Dosierung auch von der Dicke des Films ab, d. h. es ist nur schwer vorhersehbar, welche Freisetzungscharakteristik tatsächlich besteht.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Implantat für die Freisetzung eines Wirkstoffs in einem von einem Körpermedium durchströmten Gefäß bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch das Implantat mit den in dem Anspruch 1 genannten Merkmalen gelöst. Das Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in einem von einem Körpermedium durchströmten Gefäß zeichnet sich dadurch aus, dass es einen Grundkörper umfasst, der aus einem biodegradierbaren Material als Träger des freizusetzenden Wirkstoffs besteht und der von dem Körpermedium innen und/oder außen umströmt wird. Mit anderen Worten, das Körpermedium, insbesondere Blut, strömt weitestgehend ungehindert durch bzw. um das Implantat nach dessen Implantation. Der Grundkörper des Implantats dient als Träger für den Wirkstoff, der zumindest weitestgehend in das vorbeiströmende Körpermedium eluiert und an einen nachgeordneten Behandlungsort verbracht wird. Der Grundkörper des Implantats wird im Laufe der Zeit abgebaut.

Das Implantat eignet sich demnach besonders für die Zwecke der regionalen Wirkstoffdarreichung (RDD), insbesondere zur Behandlung von Tumoren.

ren. Daher werden diese Verwendungen des Implantats gesondert beansprucht.

Unter Gefäß im Sinne der Erfindung wird die Gesamtheit der arteriellen und venösen Blutgefäße einschließlich der Gefäße der Endstrombahn (i. w. S. auch der Lymphgefäße), die zusammen mit dem Herzen eine funktionelle Einheit bilden, verstanden. Das erfindungsgemäße Implantat ist dazu ausgebildet, den Wirkstoff im Körpermedium freizusetzen, das das Gefäß durchströmt. Auf diese Weise gelangt der Wirkstoff vom Freisetzungsort an den an der eigentlichen, weiter stromab gelegenen Wirkort. Das Implantat ist demnach so auszubilden, dass der Wirkstoff überwiegend - vorzugsweise mindestens 80 Gew.% des eingesetzten Wirkstoffs – im Innern des Gefäßes freigesetzt wird und vom Körpermedium mitgenommen wird. Eine Freisetzung in Richtung der Gefäßwand ist zu vermeiden. Demnach agieren bei den erfindungsgemäßen Implantaten vorzugsweise die Bereiche, die nach der Implantation mit einer Gefäßwand in Kontakt stehen, nicht als Träger des Wirkstoffs. Hat das Implantat z. B. eine röhrenförmige Kontur, die sich nach Implantation mit ihrer Außenwandung am Gefäß abstützt, so ist auf der Außenwandung kein Wirkstoff aufgebracht.

Unter Grundkörper im erfindungsgemäßen Sinne wird eine Struktur des Implantats verstanden, die vor Beginn der Biodegradation die mechanische Integrität des Implantats gewährleistet und die als Träger des freizusetzenden Wirkstoffs oder einer den Wirkstoff beinhaltenden Matrix dient.

Strömt das Körpermedium nur durch den Grundkörper, so ist dieser vorzugsweise als röhrenförmiger, an seinen Endseiten offener Grundkörper ausgebildet, der (im implantierten Zustand) mit seiner Außenseite an der Gefäßwand anliegt. Aufgrund der an den Gefäßquerschnitt angepassten Formgebung werden Turbulenzen im Körpermedium weitgehend unterdrückt oder zumindest gemindert, so dass sich diese Implantatsvariante insbesondere für Gefäße mit einem hohen Volumenstrom an Körpermedium eignet.

Nach einer zweiten Variante des erfindungsgemäßen Implantats strömt das Körpermedium sowohl innen als auch außen durch bzw. um den Grundkörper. Der Grundkörper kann dazu als Hohlkörper ausgelegt sein, der in 5 Strömungsrichtung ausgerichtete Ein- und Auslässe aufweist. Diese für das Körpermedium unmittelbar oder kurz nach Implantation zugänglichen Hohlkörper können insbesondere rohrförmig, zylindrisch oder kugelförmig ausgestaltet sein. Zur Sicherung der relativen Lage des Implantats im Körper sind zumindest weitgehend biodegradierbare Ankerelemente vorhanden, 10 die sich vom Grundkörper ausgehend bis zur Gefäßwand erstrecken und dort der Verankerung dienen.

Die Ankerelemente können beispielsweise eine zacken-, haken- oder schuppenförmige Kontur besitzen. Die Ankerelemente sind so auszulegen, 15 dass sie eine Verankerung des Implantats zumindest über den Freisetzungszzeitraum für 90 Gew.%, insbesondere 95 Gew.% des Wirkstoffs sicherstellen. Der Einsatz von Ankerelementen verringert die Kontaktfläche zwischen dem Implantat und der Gefäßwand, so dass der Bereich einer möglichen Endotheliasierung ebenfalls begrenzt wird. Eine konkrete Ausgestaltung der Ankerelemente hängt u.a. von den am Implantationsort 20 herrschenden Strömungsverhältnissen, dem Freisetzungsvorverhalten des Wirkstoffs und der Degradationscharakteristik des Grundkörpers ab, so dass eine individuelle Adaption des Implantats an die jeweilige Applikation zu erfolgen hat. Der Fachmann wird dabei zur Umsetzung dieses Ziels den 25 allgemeinen Erkenntnissen

- zur Rheologie von Körpergefäßen,
- zur Beeinflussung des Degradationsverhalten der biodegradierbaren Materialien durch stoffliche Modifikation oder Legierungswahl, 30 inklusive deren Verarbeitung und Beschichtung sowie

- zur Beeinflussung des Freisetzungerverhaltens von Wirkstoffen in Abhängigkeit seiner Modifikation oder Einbindung in eine Matrix

5 Folge leisten können. Aus fertigungstechnischen Gründen sind die Anker-
elemente vorzugsweise aus demselben biodegradierbaren Material geformt
und mit dem Grundkörper einteilig verbunden.

10 Eine dritte Variante des erfindungsgemäßen Implantats sieht vor, dass der
Grundkörper nur von dem Körpermedium umströmt wird. Mit anderen Wor-
ten, der Grundkörper zeigt eine geschlossene Struktur, bei der nur die Au-
ßenwandungen des Grundkörpers mit dem Körpermedium in Kontakt tre-
ten. Der Grundkörper ist entweder kompakt ausgebildet oder die bei hohlen
Grundkörpern vorhandenen Innenwandungen des Grundkörpers werden
erst durch Biodegradation zugänglich. Denkbar sind insbesondere Grund-
15 körper mit netzartigen, kegelförmigen oder lamellenförmigen Grundmuster.
Die Grundkörper dieser Implantatsvariante können wiederum mit Hilfe der
zuvor beschriebenen Anker-elemente im Gefäß fixiert werden.

20 Eine bevorzugte Variante der vorangehend beschriebenen geschlossenen
Struktur sieht vor, dass der Grundkörper von Außen nach Innen mehr-
schichtig aufgebaut ist. Auf den beziehungsweise zwischen den Schichten
befindet sich der freizusetzende Wirkstoff. Im Körper wird zunächst die äu-
ßere Schicht abgebaut und der darunter liegende Wirkstoff freigesetzt.
Dann wird die nächste Schicht abgebaut und der unter dieser Schicht be-
25 findliche Wirkstoff freigesetzt, und so weiter.

30 Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besteht der
Grundkörper des Implantats, zumindest bereichsweise, aus einer biode-
gradierbaren Magnesium-, Eisen- oder Wolframlegierung. In diesen Legie-
rungen hat das namensgebende Element jeweils mindestens einen Anteil
an der Legierung von 50 Gew.%, insbesondere 70 Gew.%, besonders be-
vorzugt 80 Gew.%. Besonders bevorzugt sind ferner Magnesiumlegierun-
gen vom Typ WE, insbesondere WE43, bei denen Seltenerdmetalle und

Yttrium der Legierung zugesetzt sind. Die genannten Legierungen lassen sich technisch gut verarbeiten, haben für die Realisation der erfindungsgemäßen Implantate besonders geeignete mechanische Werkstoffeigenschaften und zeigen ein günstiges Abbauverhalten im lebenden Organismus. Gerade bei den Magnesiumlegierungen scheint zudem ein positiver physiologischer Effekt bei der Biodegradation des Grundkörpers auf das umgebende Gewebe aufzutreten.

Ferner sind Magnesiumlegierungen, die einen Gehalt von 1 und 30 Gew.% Lithium enthalten, wegen ihrer zu erwartenden hohen Biokompatibilität bevorzugt. Weiterhin sind Magnesiumlegierungen mit einem Gehalt von 0,1 Gew.% bis 10 Gew.% Aluminium sowie Magnesiumlegierungen mit einem Gehalt von 0,01 Gew.% bis 2 Gew.% Zirkonium wegen ihrer verarbeitungstechnischen, mechanischen und abbaurelevanten Eigenschaften besonders bevorzugt. Die genannten Bestandteile der Magnesiumlegierung - nämlich Seltenerdmetalle (E), Yttrium (W), Lithium (L), Aluminium (A) und Zirkonium (K) - können in beliebiger Kombination Bestandteil der Legierung sein, wobei in Klammern die normierten Kurzbezeichnung der Legierungsbestandteile nach ASTM angegeben sind. So können beispielsweise Legierungszusammensetzungen folgenden Typs verwendet werden: LWE, AL, LAE und LE, wobei die Letternfolge je nach verwendeter Legierungszusammensetzung auch permultiert sein kann. Die Magnesiumlegierung enthält demnach vorzugsweise ein oder mehrere Legierungsbestandteile aus der Gruppe Seltenerdmetalle, Yttrium, Lithium, Aluminium und Zirkonium.

Der Grundkörper des Implantats wird ferner vorzugsweise derart ausgestaltet, dass er einen ersten, nicht-expandierten Zustand und einen zweiten, expandierten Zustand einnehmen kann. Zur Realisation derartiger Strukturen kann auf die zahlreichen bekannten Designs von Stents zurückgegriffen werden. Anzumerken ist jedoch, dass das erfindungsgemäße Implantat dieser Variante im Gegensatz zu Stents keinerlei Stützfunktion für die Gefäßwand auszuüben braucht bzw. soll. Es muss lediglich sichergestellt sein, dass sich das Implantat in dem Gefäß verankert, d. h. nicht durch den

stetigen Strom des Körpermediums mitgerissen wird. Vom Design bestehen daher größere Freiheiten als bei Implantaten mit Stützfunktion. Ist beispielsweise der Wirkstoff Bestandteil einer den Grundkörper bedeckenden Beschichtung, so sollten die dem Körpermedium zugewandten Teilbereiche 5 des Grundkörpers möglichst großflächig ausgelegt und vom Wirkstoff bedeckt sein. Eine Endothelialisierung, d.h. ein Einwachsen des Implantats kann in soweit toleriert werden, als dass die Elution des Wirkstoffs nicht beeinträchtigt wird. Gegebenenfalls muss z. B. durch bestimmte Oberflächenstrukturen auf der luminalen Seite des Implantats oder Beschichtung 10 mit dem Prozess des Einwachsens entgegenwirkenden Substanzen gengesteuert werden.

Vorzugsweise ist das erfindungsgemäße Implantat zur Freisetzung eines Wirkstoffs in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß wie folgt 15 beschaffen:

- Der Grundkörper weist an seinen dem Gefäß zugewandten Seiten zumindest bereichsweise eine Beschichtung auf, die den Wirkstoff enthält,
- 20 - der Grundkörper weist ein oder mehrere Kavitäten auf, die den Wirkstoff enthalten und/oder
- der Grundkörper weist ein oder mehrere Hohlkörper auf, die den 25 Wirkstoff enthalten.

Eine erste Variante sieht demnach vor, dass der Grundkörper zumindest teilweise mit dem Wirkstoff beschichtet ist. Die Beschichtung kann dabei aus dem Wirkstoff selbst, aber auch aus einer den Wirkstoff enthaltenden, 30 biodegradierbaren Matrix bestehen. Denkbar ist beispielsweise, dass der Wirkstoff in eine Matrix aus Hyaluronsäure oder seinen Derivaten eingebettet ist. Die Wahl der Matrix, aber auch die Darreichungsform des Wirkstoffs beeinflusst stark das *in vivo* Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs. Eine

Optimierung des Freisetzungsverhaltens kann aufgrund der sehr unterschiedlichen, das Freisetzungsverhalten beeinflussenden Größen nur am konkreten System erarbeitet werden. Anzumerken bleibt, dass der Ort der Beschichtung vorzugsweise so vorzugeben ist, dass der Wirkstoff nahezu 5 vollständig in das durch das Gefäß strömende Körpermedium und nicht in Richtung der anliegenden Gefäßwand abgegeben wird.

Nach einer zweiten Variante können Kavitäten, die den Wirkstoff enthalten, im Grundkörper eingearbeitet sein. Unter Kavitäten im Sinne der Erfindung 10 werden Vertiefungen, Spalten oder auch Lochbohrungen in den Grundkörper des Implantats verstanden, die nicht vollständig von dem Grundkörper umschlossen sind, d. h. zumindest an einer Seite zugänglich sind. Der Wirkstoff befindet sich entweder in Reinform oder in einer Matrix eingebunden im Inneren der Kavität. Die Erzeugung derartiger Kavitäten ist - z. B. 15 aus dem Bereich Stents - hinlänglich bekannt und kann beispielsweise mit Hilfe von Laserverfahren durchgeführt werden. Festzuhalten bleibt lediglich, dass das Körpermedium, welches durch oder um das erfindungsgemäße Implantat strömt, allmählich den Wirkstoff aus den Kavitäten herauslöst. Dieser Prozess beschleunigt sich mit fortschreitender Degradation des 20 Grundkörpers. Gegenüber der Beschichtung ist in der Regel mit einer verzögerten Freisetzung zu rechnen.

Schließlich sieht eine weitere Variante des erfindungsgemäßen Implantats vor, dass der Grundkörper einen oder mehrere Hohlkörper enthält, in die 25 der Wirkstoff eingebracht ist. Auch hier kann der Wirkstoff entweder als Reinsubstanz oder aber eingebettet in einer Matrix vorliegen. Hohlräume im Sinne der Erfindung sind vom Grundkörper vollständig umschlossene Räume, in die der Wirkstoff zuvor eingebracht wurde. Erst durch die allmähliche Degradation des Grundkörpers wird der Wirkstoff zugänglich und kann sich im vorbei strömenden Körpermedium lösen. Dementsprechend 30 zeigt die vorliegende Variante im allgemeinen eine gegenüber den beiden zuvor geschilderten Varianten am stärksten verzögerte Wirkstofffreisetzung. Eine denkbare Variante sieht beispielsweise vor, den Grundkörper

aus einem hohlen Draht zu formen, dessen Inneres mit dem Wirkstoff befüllt ist.

Alle drei vorgenannten Varianten lassen sich in beliebiger Weise kombinieren, sei es, um das Freisetzungsprofil eines einzelnen Wirkstoff zu beeinflussen, oder sei es, um die Freisetzung verschiedener Wirkstoffe in vor-
5 gebbarer zeitlicher Abfolge zu steuern.

Die Implantate lassen sich problemlos mit an bekannten Techniken angelehnten Implantationssystemen in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß einbringen. So kann vorgesehen sein, dass das Implantat
10 auf einem Ballon eines Ballonkathetersystems montiert wird. Der Katheter wird dann in bekannter Manier bis zum Implantationsort geführt. Anschließend wird der das Implantat tragende Ballon expandiert und das Implantat
15 plaziert. Nach Deflation des Ballons wird der Katheter zurückgezogen und das Implantat verbleibt in fixierter Position am gewünschten Ort bis es zer-
setzt ist. Für die Zwecke der Einbringung des erfindungsgemäßem Implan-
tats kann es vorteilhaft sein, wenn das Implantat einen dritten, gecrimpten
20 Zustand auf dem Trägersystem einnehmen kann.

Ein dazu alternatives Implantationssystem kann aus mehreren, insbesondere drei oder vier, langgestreckten Nitinoldrähten bestehen, die sich unter lokal-thermischem Einfluss ausdehnen. Die Nitinoldrähte sind derart zum
25 Implantat angeordnet, dass durch die Ausdehnung derselben eine Verankerung des Implantats am Implantationsort erzwungen werden kann. Das Implantationssystem eignet demnach besonders für Implantate, die die obig geschilderten Ankerelemente beinhalten.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen und
30 den dazugehörigen Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1a bis 1c schematische Darstellungen erfindungsgemäßer Implantate zur Freisetzung eines Wirkstoffs in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß und

5 Figuren 2a bis 2c schematische Schnittansichten durch Teilbereiche eines Implantats gemäß Figur 1a, 1b oder 1c in verschiedenen Varianten.

Die Figuren 1a bis 1c zeigen in stark schematisierter Weise Implantate 10, 10 30, 40, die zur Freisetzung von Wirkstoffen in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß geeignet sind.

Der Figur 1a ist eine erste Variante eines erfindungsgemäßen Implantats 10 zu entnehmen. Das Implantat 10 besteht aus einem rohrförmigen 15 Grundkörper 12, der an seinen Stirnseiten 14 und 16 offen ist und der von dem Körpermedium durchströmt werden kann. Eine Strömungsrichtung des durch den Grundkörper 12 des Implantats 10 strömenden Körpermediums, insbesondere Blut, wird durch die beiden Pfeile 18, 20 angedeutet.

20 Die Figur 1b zeigt eine zweite Variante eines geeigneten Implantats 30. Der Grundkörper 32 ist als Hohlkörper ausgelegt, aber nicht in seiner Kontur dem Gefäß, in dem das Implantat 30 verankert werden soll, angepasst. In Strömungsrichtung – wiederum angedeutet durch die Pfeile 18, 20 – weist der Grundkörper Ein- und Auslässe 34, 36 auf. Das Körpermedium strömt 25 im Gegensatz zur Variante der Figur 1a sowohl innen als auch außen durch bzw. um den Grundkörper 32. Zur Sicherung der relativen Lage des Implantats 32 im Körper sind an den Grundkörper Ankerelemente 38 angeformt, die sich nach der Implantation an der Gefäßwand abstützen und aufgrund ihrer Formgebung einen Halt gewähren. Die Ankerelemente 38 sind 30 im konkreten Fall zackenförmig ausgebildet, können jedoch auch andere Konturen annehmen. Ferner bestehen die Ankerelemente 38 zumindest weitestgehend aus einem biodegradierbaren Material. Die Ankerelemente 38 sind so ausgelegt, dass eine Verankerung des Implantats 30 zumindest

über den Freisetzungszeitraum von 90 Gew.%, insbesondere 95 Gew.% des Wirkstoffs sicherstellt ist. Eine konkrete Ausgestaltung der Ankerelemente 38 hängt u.a. von den am Implantationsort herrschenden Strömungsverhältnissen, dem Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs und der 5 Degradationscharakteristik des Grundkörpers 32 ab, so dass eine individuelle Adaption des Implantats 30 an die jeweilige Applikation zu erfolgen hat. Aus fertigungstechnischen Gründen sind die Ankerelemente 38 vorzugsweise aus demselben biodegradierbaren Material wie der Grundkörper 32 geformt und mit demselben einteilig verbunden.

10 Figur 1c zeigt schematisch eine dritte Variante des erfindungsgemäßen Implantats 40. Nach dieser Variante ist der Grundkörper 42 als eine geschlossene Struktur ausgebildet, d.h. nur die Außenwandungen des Grundkörpers treten unmittelbar nach der Implantation mit dem Körpermedium in Kontakt. Der dargestellte Grundkörper 42 hat eine netzartige Struktur und wird mit Hilfe von Ankerelementen 48 im Gefäß fixiert. Die sich zwischen den einzelnen Fäden des Netzes ergebenden Freiräume 50 werden von einer folienartigen Matrix überspannt, die den Wirkstoff enthält. Die Matrix kann beispielsweise durch Eintaschen des netzartigen Grundkörpers 15 42 in eine die Matrix enthaltende Lösung und anschließendes Trocknen des benetzten Grundkörpers 42 aufgebracht werden. Der Grundkörper 42 als auch die Matrix sind aus einem biodegradierbaren Material geformt.

20 Der Grundkörper 12, 32, 42 der Figuren 1a, 1b und 1c dient als Träger für einen, gegebenenfalls auch mehrere im Körpermedium freizusetzende Wirkstoffe. Während oder zumindest nach der Freisetzung des Wirkstoffs 25 zersetzt sich der Grundkörper 12, 32, 42 weitestgehend vollständig, d. h. er besteht zumindest weitestgehend aus einem biodegradierbaren Material.

30 Als biodegradierbares Material für den Grundkörper 12, 32, 42 kommen insbesondere Legierungen der Elemente Magnesium, Eisen und Wolfram in Frage. Dabei weisen die genannten Elemente an den Legierungen jeweils Anteile von mindestens 50 Gew.%, bevorzugt mehr als 70 Gew.%,

besonders bevorzugt mehr als 80 Gew.% auf. Besonders bevorzugt sind Magnesiumlegierungen, die Seltenerdmetalle und Yttrium enthalten, üblicherweise bezeichnet als Legierungen vom Typ WE. Unter letzteren hat sich der Werkstoff WE43 als besonders geeignet erwiesen, d. h. die Biodegradation des Wirkstoffs läuft kontrolliert ab, die bei der Degradation freigesetzten Abbauprodukte haben keinerlei oder allenfalls einen geringen toxischen Effekt und bei der Verarbeitung des Werkstoffs kann auf herkömmliche Bearbeitungstechniken für Magnesiumlegierungen zurückgegriffen werden.

Ferner sind Magnesiumlegierungen, die einen Gehalt von 1 und 30 Gew.% Lithium enthalten, wegen ihrer zu erwartenden hohen Biokompatibilität bevorzugt. Weiterhin sind Magnesiumlegierungen mit einem Gehalt von 0,1 Gew.% bis 10 Gew.% Aluminium sowie Magnesiumlegierungen mit einem Gehalt von 0,01 Gew.% bis 2 Gew.% Zirkonium wegen ihrer verarbeitungstechnischen, mechanischen und abbaurelevanten Eigenschaften besonders bevorzugt. Die genannten Bestandteile der Magnesiumlegierung - nämlich Seltenerdmetalle (E), Yttrium (W), Lithium (L), Aluminium (A) und Zirkonium (K) - können in beliebiger Kombination Bestandteil der Legierung sein, wobei in Klammern die normierten Kurzbezeichnung der Legierungsbestandteile nach ASTM angegeben sind. So können beispielsweise Legierungszusammensetzungen folgenden Typs verwendet werden: LWE, AL, LAE und LE, wobei die Letternfolge je nach verwendeter Legierungszusammensetzung auch permutiert sein kann.

Der Grundkörper 12 des Implantats 10 ist in der Figur 1a nicht näher strukturiert dargestellt. Üblicherweise liegt der Grundkörper 12 jedoch nicht als ein vollständig geschlossenes Rohr vor, sondern setzt sich vielmehr aus einer Vielzahl streben- oder drahtförmiger Strukturelemente zusammen. Ein solcher Aufbau ist besonders deshalb bevorzugt, weil damit die Einbringung des Implantats an den Implantationsort stark erleichtert wird. So kann bei entsprechender Ausgestaltung der Strukturelemente der Grundkörper 12 einen ersten, im Durchmesser geringeren, nicht-expandierten

Zustand einnehmen und nach Aufweitung am Implantationsort einen zweiten, expandierten Zustand annehmen. Im nicht-expandierten Zustand des Implantats 10 ist verständlicherweise die Einführung des Implantats bis zum Implantationsort deutlich erleichtert. Dazu kann vorgesehen sein, dass

5 das Implantat 10 auf einen Ballon eines Kathetersystems montiert wird. Der Ballonkatheter wird dann - ganz analog zur Dilatation von Stents mit gleichartigen Systemen – in den Körper eingeführt und an der gewünschten Stelle wird durch Inflation des Ballons das Implantat 10 expandiert. Für die Zwecke der Einbringung des Implantats 10 kann es vorteilhaft sein, wenn

10 das Implantat 10 einen dritten, gecrimpten Zustand auf dem Trägersystem einnehmen kann. Ferner können mit mechanischen Zug- oder Schubvorrichtungen oder mit Hilfe von thermischen Verformungen arbeitende Implantationssysteme zur Anwendung kommen. So können beispielsweise drei oder vier, langgestreckte Nitinoldrähte vorgesehen sein, die sich unter

15 lokal-thermischem Einfluss ausdehnen. Die Nitinoldrähte sind derart zum Implantat angeordnet, dass durch die Ausdehnung derselben eine Verankerung des Implantats am Implantationsort erzwingen. Das Implantationssystem eignet demnach besonders für Implantate, die die obig geschilderten Ankerelemente 38, 48 beinhalten.

20 Prinzipiell kann das Design der den Grundkörper 12 bildenden Strukturlemente eines Implantats 10 nach Figur 1a an bereits bekannte Stent-Designs angelehnt sein. Festzuhalten ist jedoch, dass das Implantat 10 keine Stützfunktion auszuüben braucht, d. h., dass der Stent sehr weich

25 ausgelegt sein sollte, um Gefäßverletzungen vorzubeugen. Das Design dient der Verankerung im Gefäß und soll einem Mitreißen des Implantats 10 durch das Körpermedium vorbeugen. Die Elution des Wirkstoffs soll ferner nicht durch ein Einwachsen des Implantats 10 in die Gefäßwand behindert werden. Das Design kann daher zu diesem Zwecke angepasst

30 werden, z. B. durch Oberflächenmodifikationen oder Beschichtungen mit antiproliferativen Substanzen an Stellen des Implantats 10, die mit der Gefäßwand in Berührung stehen.

Die Figuren 2a bis 2c zeigen in stark schematisierter Weise Schnitte durch die Implantate 10, 30, 40 gemäß den Figur 1a bis 1c, und zwar jeweils in einem Bereich, in dem der Grundkörper 12, 32, 42 als Träger eines Wirkstoffes 22 oder einer den Wirkstoff 22 enthaltenden Matrix agiert. Der Einfachheit halber wird nachfolgend nur Bezug auf die Variante des Implantats 10 nach Figur 1a genommen. Die aufgezeigten Maßnahmen lassen sich jedoch ohne weiteres auf andere Implantatsvarianten mit hiervon abweichender Formgebung übertragen.

10 In der Figur 2a ist der Wirkstoff 22 als Beschichtung 24 auf dem Grundkörper 12 aufgebracht. Sinnvollerweise liegt die Beschichtung 24 auf einer Innenseite des rohrförmigenrohrförmigen Grundkörpers 12, so dass das strömende Körpermedium in Kontakt mit dem Wirkstoff 22 treten kann und diesen in gelöster Form in die nachgeordneten Gewebsbereichen zu eluieren vermag. Der Wirkstoff 22 kann in Reinform, beispielsweise als mikrokristallines oder amorphes Produkt, an dem Grundkörper 12 anhaften. Denkbar ist aber auch, dass der Wirkstoff 22 in eine Matrix eingebettet ist, um beispielsweise ein besseres Anhaften auf dem Grundkörper 12 zu ermöglichen und/oder die Freisetzung des Wirkstoffs 22 zu beeinflussen. Als Matrix kommt beispielsweise ein biodegradierbares Polymer wie Hyaluronsäure und seine Derivate in Frage.

25 Eine zweite Variante, die in Figur 2b dargestellt ist, sieht vor, Kavitäten 26 in den Grundkörper 12 des Implantats 10 einzubringen und diese mit dem Wirkstoff 22 oder einer den Wirkstoff 22 enthaltenen Matrix zu befüllen. Derartige Kavitäten 26 können beispielsweise mittels bekannter Laserverfahren erzeugt werden. Die Kavitäten 26 können in Form von Spalten, Bohrungen oder andere Geometrien verwirklicht werden. Der Wirkstoff 22 kann in die Kavitäten 26, beispielsweise durch Eintauchen in eine den Wirkstoff 22 enthaltene Lösung, Trocknen der Lösung und Abblasen der außerhalb der Kavitäten 26 vorhandenen Wirkstoffablagerungen definiert eingebracht werden. Durch das vorbeiströmende Körpermedium wird der Wirkstoff 22

langsam aus den Kavitäten 26 gespült. Gleichzeitig wird dieser Prozess durch die allmähliche Degradation des Grundkörpers 12 forciert.

Eine dritte Variante des Implantats 10, die in Figur 2c dargestellt ist, sieht
5 schließlich vor, dass der Grundkörper 12 einen Hohlraum 28 aufweist, in den der Wirkstoff 22 eingebracht ist. Erst nachdem die dem Körpermedium zugewandte Seite des Grundkörpers 12 abgebaut ist wird der Wirkstoff 22 in das Körpermedium eluiert. Ein solches System lässt sich beispielsweise durch Verwendung von Hohldrähten, in die durch Kapillarkräfte Lösungen
10 des Wirkstoffs 22 eingebracht wurden, realisieren.

Es versteht sich von selbst, dass die genannten Maßnahmen zur Steuerung des Freisetzungsvermögens des Wirkstoffs 22 variiert werden können. Es ist zudem denkbar, dass nicht nur ein Wirkstoff, sondern mehrere Wirkstoffe und zwar auch zeitlich zueinander versetzt, freigesetzt werden können. Die Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffe hängt dabei von der Wahl des Trägermaterials, der geometrischen Lage des Wirkstoffs auf dem Grundkörper (d. h., Beschichtung, Kavität oder Hohlraum), den Eigenschaften der möglicherweise den Wirkstoff enthaltenen Matrix sowie den
15 rheologischen und anatomischen Gegebenheiten am Ort der Implantation ab. Die zuvor beschrieben Varianten des erfindungsgemäßem Implantats eignen sich besonders für die Zwecke der Regional Drug Delivery (RDD).

Patentansprüche

1. Implantat (10, 30, 40) zur Freisetzung eines Wirkstoffs (22) in ein von einem Körpermedium durchströmtes Gefäß, wobei das Implantat (10, 30, 40) einen Grundkörper (12, 32, 42) umfasst, der aus einem biodegradierbaren Material als Träger des freizusetzenden Wirkstoffs (22) besteht und der von dem Körpermedium innen und/oder außen umströmt wird.
5
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper (12, 32) zumindest bereichsweise aus einer biodegradierbaren Magnesium-, Eisen- oder Wolframlegierung besteht.
10
3. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung eine Legierung vom Typ WE ist.
4. Implantat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung eine Legierung vom Typ WE43 ist.
15
5. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung einen Gehalt von 1 und 30 Gew.% Lithium enthält.
6. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung einen Gehalt von 0,1 Gew.% bis 10 Gew.% Aluminium enthält.
20
7. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung einen Gehalt von 0,01 Gew.% bis 2 Gew.% Zirkonium enthält.
8. Implantat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung ein oder mehrere Legierungsbestandteile aus der Gruppe Seltenerdmetalle, Yttrium, Lithium, Aluminium und Zirkonium enthält.
25
9. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper (12, 32) des Implantats (10, 30) so aus-

gebildet ist, dass er einen ersten, nicht-expandierten Zustand und einen zweiten, expandierten Zustand einnehmen kann.

10. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper (12, 32)

- 5 - an seinen dem Gefäß zugewandten Seiten zumindest bereichsweise eine Beschichtung (24) und/oder
- eine oder mehrere Kavitäten (26) und/oder
- ein oder mehrere Hohlkörper (28)

aufweist, die den Wirkstoff (22) enthalten.

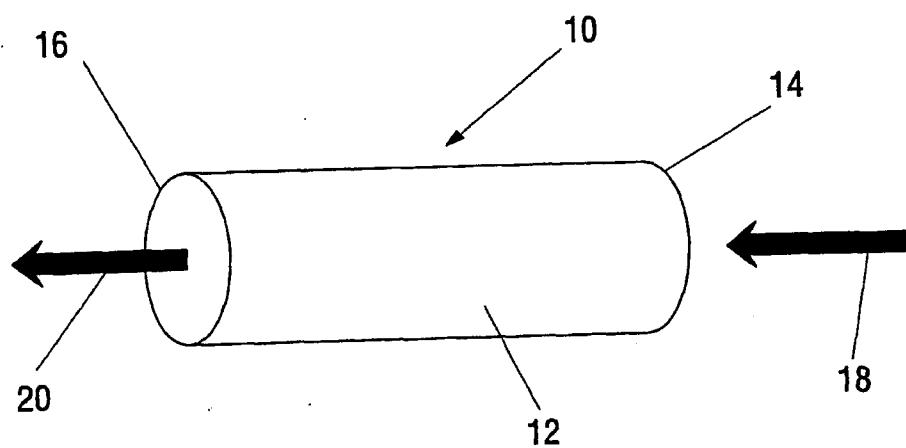
10 11. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Grundkörper (12, 32, 42) rohrförmig, zylindrisch, kugelförmig oder netzförmig ist.

12. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur regionalen Wirkstoffdarreichung (Regional Drug Delivery - RDD).

15 13. Verwendung eines Implantats nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Tumorbehandlung.

1/3

FIG. 1a



2/3

FIG. 1b

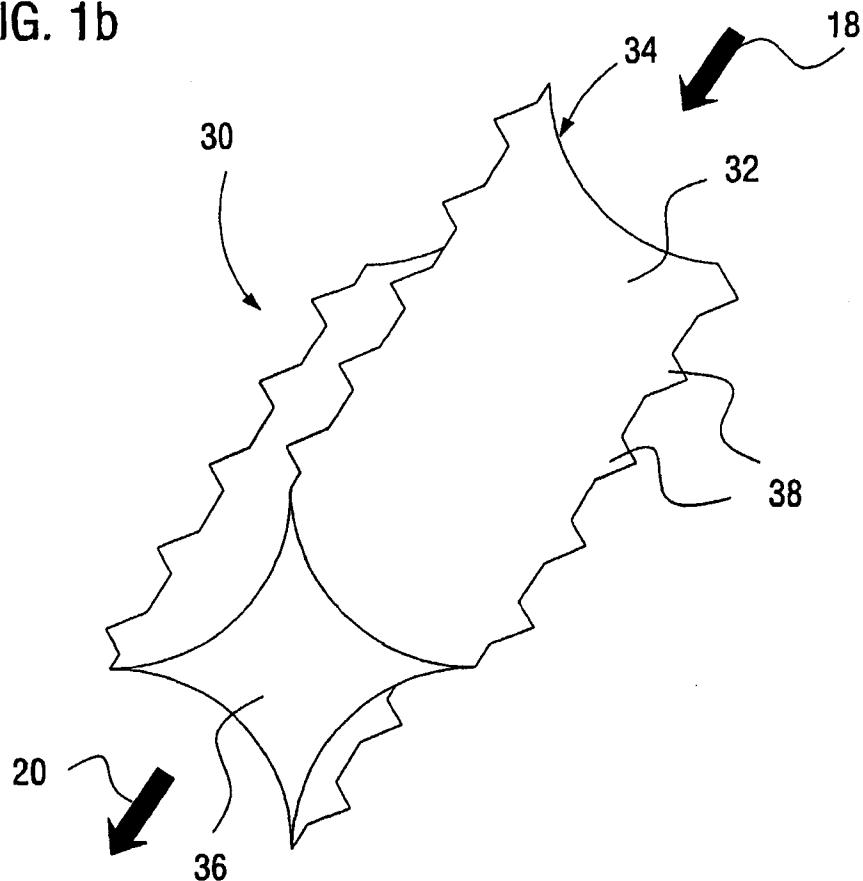
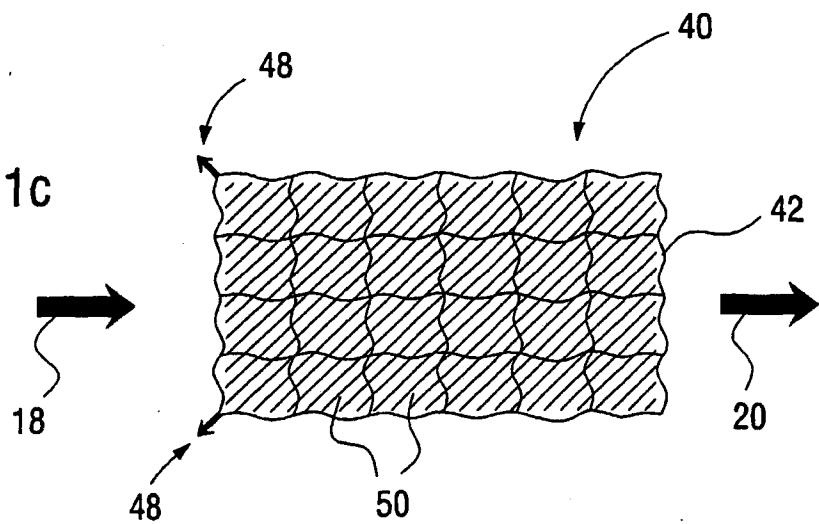


FIG. 1c



3/3

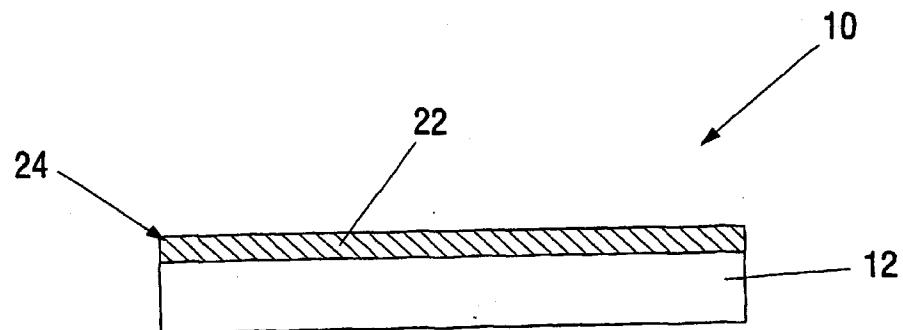


FIG. 2a

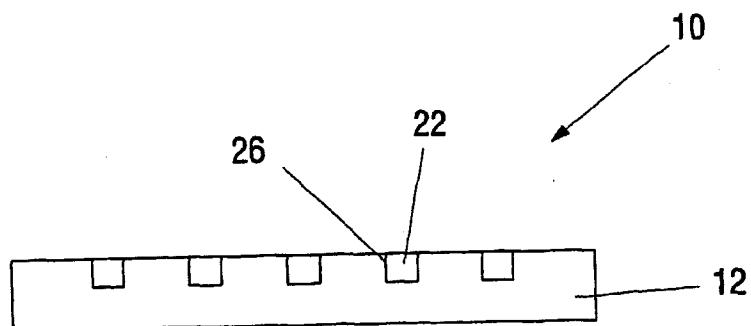


FIG. 2b

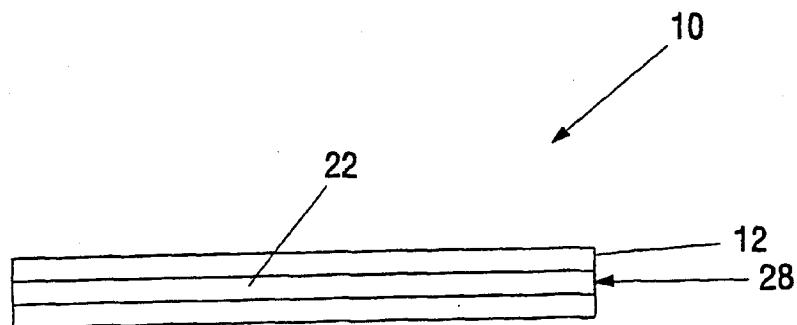


FIG. 2c

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/001167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L31/02 A61L31/14 A61L31/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L A61F A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 45 049 A1 (MEYER, JOERG; HAUSDORF, GERD; NIEMEYER, MATTHIAS) 22 March 2001 (2001-03-22) column 1, lines 31-34, 42-45, 54-57, 65-68 column 2, lines 1-8, 27, 59 column 3, lines 16-22, 28-36 -----	1,2,9-13
X, P	EP 1 389 472 A (BIOTRONIK MESS- UNDTHERAPIEGERAETE GMBH & COINGENIEURBUERO BERLIN) 18 February 2004 (2004-02-18) paragraphs '0007!, '0012!, '0031!, '0043! claims ----- -/-	1,2,9-13

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *g* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

30 May 2005

10/06/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/001167

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	EP 1 419 793 A (BIOTRONIK AG) 19 May 2004 (2004-05-19) paragraphs '0001!, '0008!, '0010!, '0014!, '0017! claims 19,20 -----	1-5,7-13
X	EP 1 310 266 A (ST. JUDE MEDICAL, INC) 14 May 2003 (2003-05-14) paragraphs '0018!, '0019!, '0021!, '0022!, '0024!, '0025!, '0037!, '0039!, '0041!, '0042! claims -----	1,9-13
A	EP 1 270 023 A (MEYER, JOERG) 2 January 2003 (2003-01-02) paragraphs '0005!, '0011! - '0013! claims -----	1-9,11
A	WO 02/100452 A (MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER; MEYER-LINDBERG, ANDREA; WINDHAGEN,) 19 December 2002 (2002-12-19) page 1 page 4 -----	1-6,8,9, 11
A	US 5 419 760 A (NARCISO, JR. ET AL) 30 May 1995 (1995-05-30) column 2, lines 37-39 claims -----	1,9,12, 13
A	US 6 287 332 B1 (BOLZ ARMIN ET AL) 11 September 2001 (2001-09-11) column 2, lines 17-67 -----	1,2,5,8, 9,11
A	EP 0 875 218 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC) 4 November 1998 (1998-11-04) claims -----	1,9,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/001167

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19945049	A1	22-03-2001	NONE		
EP 1389472	A	18-02-2004	DE 10237571 A1		26-02-2004
			EP 1389472 A2		18-02-2004
			JP 2004073859 A		11-03-2004
			US 2004073297 A1		15-04-2004
EP 1419793	A	19-05-2004	DE 10253634 A1		27-05-2004
			AU 2003288029 A1		03-06-2004
			WO 2004043474 A2		27-05-2004
			EP 1419793 A1		19-05-2004
			JP 2004160236 A		10-06-2004
			US 2004098108 A1		20-05-2004
EP 1310266	A	14-05-2003	US 2003093147 A1		15-05-2003
			EP 1310266 A1		14-05-2003
EP 1270023	A	02-01-2003	DE 19731021 A1		21-01-1999
			AT 236667 T		15-04-2003
			AU 9154198 A		10-02-1999
			DE 59807846 D1		15-05-2003
			WO 9903515 A2		28-01-1999
			EP 1270023 A2		02-01-2003
			EP 0923389 A2		23-06-1999
			ES 2200368 T3		01-03-2004
			JP 2001511049 T		07-08-2001
			US 2002004060 A1		10-01-2002
WO 02100452	A	19-12-2002	DE 10128100 A1		19-12-2002
			CA 2450381 A1		19-12-2002
			WO 02100452 A1		19-12-2002
			EP 1395297 A1		10-03-2004
			US 2004241036 A1		02-12-2004
US 5419760	A	30-05-1995	AU 675505 B2		06-02-1997
			AU 6086694 A		15-08-1994
			CA 2153248 A1		21-07-1994
			DE 69430699 D1		04-07-2002
			EP 0691841 A1		17-01-1996
			WO 9415583 A1		21-07-1994
US 6287332	B1	11-09-2001	DE 19856983 A1		30-12-1999
			EP 0966979 A2		29-12-1999
EP 0875218	A	04-11-1998	US 5843172 A		01-12-1998
			CA 2235031 A1		15-10-1998
			DE 69829015 D1		24-03-2005
			EP 1527754 A1		04-05-2005
			EP 0875218 A2		04-11-1998
			JP 3614652 B2		26-01-2005
			JP 10295823 A		10-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001167

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L31/02 A61L31/14 A61L31/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L A61F A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 45 049 A1 (MEYER, JOERG; HAUSDORF, GERD; NIEMEYER, MATTHIAS) 22. März 2001 (2001-03-22) Spalte 1, Zeilen 31-34, 42-45, 54-57, 65-68 Spalte 2, Zeilen 1-8, 27, 59 Spalte 3, Zeilen 16-22, 28-36 -----	1, 2, 9-13
X, P	EP 1 389 472 A (BIOTRONIK MESS- UND THERAPIERAETE GMBH & CO INGENIEURBUERO BERLIN) 18. Februar 2004 (2004-02-18) Absätze '0007!, '0012!, '0031!, '0043! Ansprüche -----	1, 2, 9-13
X, P	EP 1 419 793 A (BIOTRONIK AG) 19. Mai 2004 (2004-05-19) Absätze '0001!, '0008!, '0010!, '0014!, '0017! Ansprüche 19, 20 -----	1-5, 7-13
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die Veröffentlichungstermin datum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 30. Mai 2005

10/06/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001167

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 310 266 A (ST. JUDE MEDICAL, INC) 14. Mai 2003 (2003-05-14) Absätze '0018!, '0019!, '0021!, '0022!, '0024!, '0025!, '0037!, '0039!, '0041!, '0042! Ansprüche	1,9-13
A	EP 1 270 023 A (MEYER, JOERG) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Absätze '0005!, '0011! - '0013! Ansprüche	1-9,11
A	WO 02/100452 A (MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER; MEYER-LINDENBERG, ANDREA; WINDHAGEN,) 19. Dezember 2002 (2002-12-19) Seite 1 Seite 4	1-6,8,9, 11
A	US 5 419 760 A (NARCISO, JR. ET AL) 30. Mai 1995 (1995-05-30) Spalte 2, Zeilen 37-39 Ansprüche	1,9,12, 13
A	US 6 287 332 B1 (BOLZ ARMIN ET AL) 11. September 2001 (2001-09-11) Spalte 2, Zeilen 17-67	1,2,5,8, 9,11
A	EP 0 875 218 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC) 4. November 1998 (1998-11-04) Ansprüche	1,9,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001167

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Obwohl die Ansprüche 12 und 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen des Implantat-Wirkstoffträgers.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle Internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001167

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19945049	A1	22-03-2001	KEINE			
EP 1389472	A	18-02-2004	DE EP JP US	10237571 A1 1389472 A2 2004073859 A 2004073297 A1	26-02-2004 18-02-2004 11-03-2004 15-04-2004	
EP 1419793	A	19-05-2004	DE AU WO EP JP US	10253634 A1 2003288029 A1 2004043474 A2 1419793 A1 2004160236 A 2004098108 A1	27-05-2004 03-06-2004 27-05-2004 19-05-2004 10-06-2004 20-05-2004	
EP 1310266	A	14-05-2003	US EP	2003093147 A1 1310266 A1	15-05-2003 14-05-2003	
EP 1270023	A	02-01-2003	DE AT AU DE WO EP EP ES JP US	19731021 A1 236667 T 9154198 A 59807846 D1 9903515 A2 1270023 A2 0923389 A2 2200368 T3 2001511049 T 2002004060 A1	21-01-1999 15-04-2003 10-02-1999 15-05-2003 28-01-1999 02-01-2003 23-06-1999 01-03-2004 07-08-2001 10-01-2002	
WO 02100452	A	19-12-2002	DE CA WO EP US	10128100 A1 2450381 A1 02100452 A1 1395297 A1 2004241036 A1	19-12-2002 19-12-2002 19-12-2002 10-03-2004 02-12-2004	
US 5419760	A	30-05-1995	AU AU CA DE EP WO	675505 B2 6086694 A 2153248 A1 69430699 D1 0691841 A1 9415583 A1	06-02-1997 15-08-1994 21-07-1994 04-07-2002 17-01-1996 21-07-1994	
US 6287332	B1	11-09-2001	DE EP	19856983 A1 0966979 A2	30-12-1999 29-12-1999	
EP 0875218	A	04-11-1998	US CA DE EP EP JP JP	5843172 A 2235031 A1 69829015 D1 1527754 A1 0875218 A2 3614652 B2 10295823 A	01-12-1998 15-10-1998 24-03-2005 04-05-2005 04-11-1998 26-01-2005 10-11-1998	